

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-519795

(P2006-519795A)

(43) 公表日 平成18年8月31日(2006.8.31)

(51) Int.CI.	F 1	特マコード (参考)
C 07 D 401/04 (2006.01)	C 07 D 401/04	4 C 06 3
A 61 K 31/4545 (2006.01)	A 61 K 31/4545	4 C 08 4
A 61 P 3/10 (2006.01)	A 61 P 3/10	4 C 08 6
A 61 K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	
A 61 P 3/06 (2006.01)	A 61 P 3/06	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 23 頁) 最終頁に続く	
(21) 出願番号	特願2006-504448 (P2006-504448)	(71) 出願人 397056695 サノフィー・アベンティス・ドイチュラント ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク テル・ハフツング ドイツ連邦共和国デー-65929フラン クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ ユトラーセ50
(86) (22) 出願日	平成16年2月21日 (2004.2.21)	(74) 代理人 100091731 弁理士 高木 千嘉
(85) 翻訳文提出日	平成17年10月4日 (2005.10.4)	(74) 代理人 100127926 弁理士 結田 純次
(86) 國際出願番号	PCT/EP2004/001735	(74) 代理人 100105290 弁理士 三輪 昭次
(87) 國際公開番号	W02004/078743	
(87) 國際公開日	平成16年9月16日 (2004.9.16)	
(31) 優先権主張番号	10309929.8	
(32) 優先日	平成15年3月7日 (2003.3.7)	
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)	

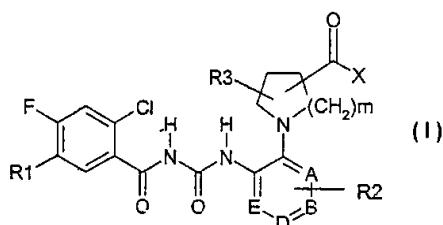
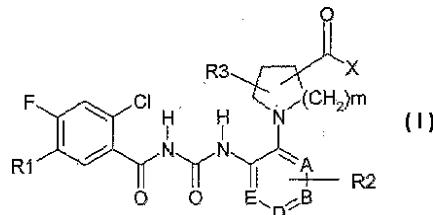
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】置換されたベンゾイルウレイドピリジル-ピペリジン-及び-ピロリジン-カルボン酸誘導体、その製造方法、並びに、その使用

## (57) 【要約】

本発明は、置換されたベンゾイルウレイドピリジル-ピペリジン-及び-ピロリジン-カルボン酸誘導体、その製造方法、並びに、その使用に関する。本発明は、式(I)の化合物(式中の置換基は明細書記載の意味を有する)、及び、生理学的に適合可能な該化合物の塩、の両方に関連している。これらの化合物は、例えば、二型糖尿病の予防及び治療のための医薬品としての使用に適している。

## 【化1】

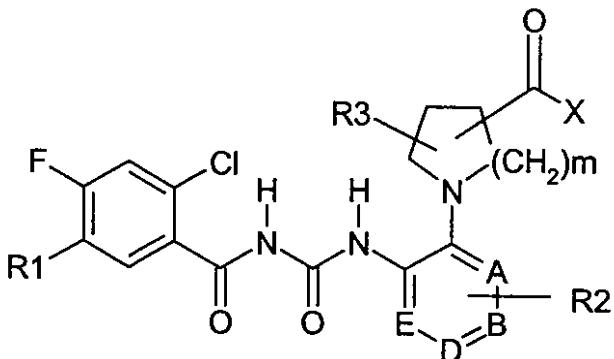


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I

## 【化 1】



10

〔式中、

R1、R2は各々独立してH、F、Cl、Br、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、COOH、CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル-COOH、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル-COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキルであり；

R3は、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル-アリール、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) -アルケニル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキニルであり、ここで、該アルキル、アリール、アルケニル及びアルキニル基は、F、Cl又はBrにより単-又は多置換されてもよく；

Xは、OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル) <sub>2</sub>であり；

A、B、D及びEは、各々独立して、CH又はNであり、そして少なくともA、B、D及びE基の1つはNを意味し；

mは、0、1、2である]の化合物及びその生理学的に受容可能な塩。

## 【請求項 2】

R1、R2は各々独立してH、F、Cl、Br、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、COOH、CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル-COOH、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル-COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキルであり；

R3は、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル-アリール、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) -アルケニル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキニルであり、ここで、該アルキル、アリール、アルケニル及びアルキニル基は、F、Cl又はBrにより単-又は多置換されてもよく；

Xは、OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル) <sub>2</sub>であり；

A、B、D及びEは、各々独立して、CH又はNであり、そして少なくともA、B、D及びE基の1つはNを意味し；

mは、1、2である。

請求項 1 の式 I の化合物、及び、その生理学的に受容可能な塩。

## 【請求項 3】

R1は、H、Fであり；

R2は、各々独立してH、F、Cl、Br、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、COOH、CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル-COOH、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル-COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキルであり；

R3は、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル-アリール、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) -アルケニル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキニルであり、ここで、該アルキル、アリール、アルケニル及びアルキニル基は、F、Cl又はBrにより単-又は多置換されてもよ

40

50

&lt; ;

$X$ は、 $OH$ 、 $O-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N((C_1-C_6)-アルキル)$ <sub>2</sub>であり；

Aは、Nであり；

B、D、Eは、CHであり；

mは1、2である。

請求項1又は2の式Iの化合物、及びその生理学的に受容可能な塩。

#### 【請求項4】

R1は、H、Fであり；

R2は、H、Cl、 $(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $CF_3$ 、 $COO(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $COOH$ であり； 10

R3は、H、フェニルであり；

Xは、 $OH$ 、 $O-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N((C_1-C_6)-アルキル)$ <sub>2</sub>であり；

Aは、Nであり；

B、D、Eは、CHであり；

mは2である。

請求項1～3のいずれかの式Iの化合物、及びその生理学的に受容可能な塩。

#### 【請求項5】

請求項1～4のいずれか1項に記載された1つ又はそれ以上の化合物を含む医薬品。

#### 【請求項6】

請求項1～4のいずれか1項に記載された1つ又はそれ以上の化合物、及び、少なくとも1つの更なる活性成分を含む医薬品。 20

#### 【請求項7】

更なる活性成分として、1つ又はそれ以上の、抗糖尿病剤、血糖降下活性成分、HMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、PPAR作動剤、PPAR作動剤、PPAR/作動剤、フィブリート、MTP阻害剤、胆汁酸吸収阻害剤、CETP阻害剤、ポリメリック胆汁酸吸着剤、LDL受容体誘導剤、ACAT阻害剤、抗酸化剤、リポプロテインリバーゼ阻害剤、ATP-クエン酸リアーゼ阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、リポプロテイン(a)拮抗剤、リバーゼ阻害剤、インスリン、スルホニル尿素、ビグアニド、メグリチニド、チアゾリジンジオン、-グルコシダーゼ阻害剤、細胞のATP-依存性カリウムチャネルに作用する活性成分、CAR作動剤、NPY作動剤、MC4作動剤、オレキシン作動剤、H3作動剤、TNF作動剤、CRF作動剤、CRFBP拮抗剤、ウロコルチン作動剤、3作動剤、MSH(メラノサイト刺激ホルモン)作動剤、CCK作動剤、セロトニン再取込阻害剤、混合型セロトニン作動性及びノルアドレナリン作動性化合物、5HT作動剤、ボンベシン作動剤、ガラニン拮抗剤、成長ホルモン、成長ホルモン放出性化合物、TRH作動剤、脱共役プロテイン2もしくは3調節剤、レブチン作動剤、DA作動剤(プロモクリプチン、ドブレキシン)、リバーゼ/アミラーゼ阻害剤、PPAR調節剤、RXR調節剤、TR-作動剤又はアンフェタミンを含む、請求項6記載の医薬品。 30

#### 【請求項8】

血糖を減少させる医薬品を製造するための、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物の使用。

#### 【請求項9】

二型糖尿病の治療用医薬品を製造するための、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物の使用。

#### 【請求項10】

脂質及び炭水化物の代謝障害の治療用医薬品を製造するための、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物の使用。

#### 【請求項11】

動脈硬化性症状の治療用医薬品を製造するための、請求項1～4のいずれか1項に記載

40

50

の化合物の使用。

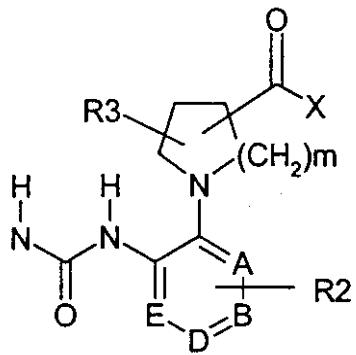
**【請求項 1 2】**

インスリン抵抗性の治療用医薬品を製造するための、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

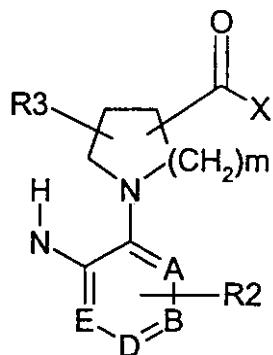
**【請求項 1 3】**

式 2 の尿素又は式 3 のアニリン誘導体と、アロイルイソシアネート又は反応性酸誘導体、例えば、式 4 の酸塩化物又は無水物とを反応させることを含む、

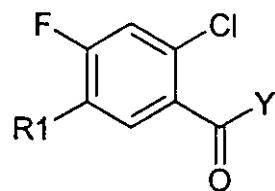
**【化 2】**



**2**



**3**



**4**

10

20

30

40

(式中、R 1 ~ R 3 並びに A、B、D 及び E はそれぞれ請求項 1 で定義されたとおりである)

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の製造法。

**【請求項 1 4】**

活性成分と製薬的に適切な担体とを混合すること、次いで、この混合物を投与に適切な形態に変換することを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の式 I の 1 つ又はそれ以上の化合物を含有する医薬品の製造法。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0 0 0 1】**

本発明は、置換されたベンゾイルウレイドピリジル - ピペリジン - 及び - ピロリジン - カルボン酸誘導体、それらの生理学的に受容可能な塩、並びに、生理学的に機能性を有する誘導体に関する。

**【発明の開示】**

**【発明が解決しようとする課題】**

**【0 0 0 2】**

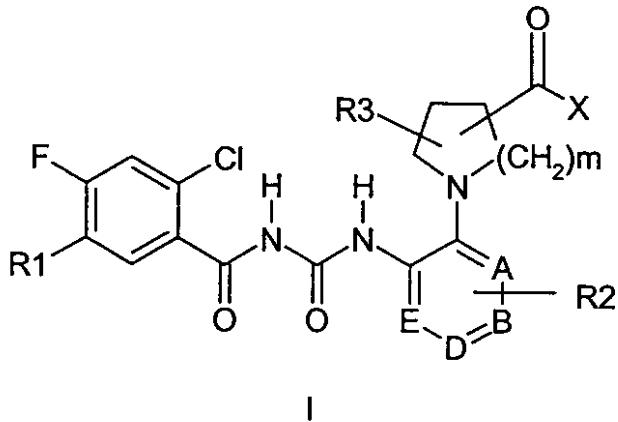
本発明の目的は、糖尿病の予防及び治療を可能にする化合物を提供することである。このために、該化合物は、特に治療上利用可能な血糖低下作用を示すべきものである。

**【課題を解決するための手段】**

**【0 0 0 3】**

本発明は、式 (I) の化合物及びその生理学的に受容可能な塩に関する。

## 【化1】



|

〔式中、

R1、R2は各々独立してH、F、Cl、Br、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、COOH、CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル-COOH、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル-COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキルであり；

R3は、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル-アリール、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) -アルケニル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキニルであり、ここで、該アルキル、アリール、アルケニル及びアルキニル基は、F、Cl又はBrにより単-又は多置換されてもよく；

Xは、OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル) <sub>2</sub>であり；

A、B、D及びEは、各々独立して、CH又はNであり、そして少なくともA、B、D及びE基の1つはNを意味し；

mは、0、1、2である]。

## 【0004】

好みしい式(I)の化合物は、1つ又はそれ以上の基が以下で定義される化合物、及びその生理学的に受容可能な塩である：

R1、R2は各々独立してH、F、Cl、Br、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、COOH、CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル-COOH、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル-COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキルであり；

R3は、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル-アリール、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) -アルケニル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキニルであり、ここで、該アルキル、アリール、アルケニル及びアルキニル基は、F、Cl又はBrにより単-又は多置換されてもよく；

Xは、OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル) <sub>2</sub>であり；

A、B、D及びEは、各々独立して、CH又はNであり、そして少なくともA、B、D及びE基の1つはNを意味し；

mは、1、2である。

## 【0005】

特に好みしい式(I)の化合物は、1つ又はそれ以上の基が以下で定義される化合物、及びその生理学的に受容可能な塩である：

R1は、H、Fであり；

R2は、各々独立してH、F、Cl、Br、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、COOH、CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル-COOH、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル-COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキルであり；

R3は、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキル-アリール、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -アルキ

10

20

30

40

50

ル、 $O-(C_2-C_6)$ -アルケニル、 $O-(C_2-C_6)$ -アルキニルであり、ここで、該アルキル、アリール、アルケニル及びアルキニル基は、F、Cl又はBrにより単-又は多置換されてもよく；

Xは、OH、 $O-(C_1-C_6)$ -アルキル、NH<sub>2</sub>、NH( $C_1-C_6$ )-アルキル、N(( $C_1-C_6$ )-アルキル)<sub>2</sub>であり；

Aは、Nであり；

B、D、Eは、CHであり；

mは1、2である。

#### 【0006】

極めて特に好ましい式(I)の化合物は、1つ又はそれ以上の基が以下で定義される化合物、及びその生理学的に受容可能な塩である； 10

R1は、H、Fであり；

R2は、H、Cl、( $C_1-C_6$ )-アルキル、CF<sub>3</sub>、COO( $C_1-C_6$ )-アルキル、COOHであり；

R3は、H、フェニルであり；

Xは、OH、 $O-(C_1-C_6)$ -アルキル、NH<sub>2</sub>、NH( $C_1-C_6$ )-アルキル、N(( $C_1-C_6$ )-アルキル)<sub>2</sub>であり；

Aは、Nであり；

B、D、Eは、CHであり；

mは2である。

#### 【0007】

本発明は、式(I)の化合物の、ラセミ体、ラセミ混合物及び純粋なエナンチオマーの形態、並びに、それらのジアステレオマー及びその混合物に関する。 20

#### 【0008】

置換基R1、R2及びR3のアルキル基は、直鎖又は分枝鎖のいずれかであっていい。

#### 【0009】

基又は置換基が、式(I)の化合物中で2回以上生じることが可能な場合は、それらは、全て各々独立して特定して定義することができ、及び、同じでも異なってもいい。

#### 【0010】

製薬的に受容可能な塩は、その出発物質又は塩基性化合物と比較して高い水溶性を有することから、医薬品として適用するためには特に適している。それらの塩は、製薬的に受容可能なアニオン又はカチオンを有していなければならない。本発明の化合物の、適切な製薬的に受容可能な酸付加塩は、無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸及び硫酸)の塩、及びまた、有機酸(例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸及び酒石酸)の塩である。適切な製薬的に受容可能な塩基の塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム及びカリウム塩)、アルカリ土類金属塩(例えば、マグネシウム及びカルシウム塩)、トロメタモール(2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール)、ジエタノールアミン、リシン又はエチレンジアミンである。 30

#### 【0011】

製薬的に受容できないアニオン、例えばトリフルオロ酢酸を有する塩も、製薬的に受容可能な塩の製造又は精製用の有用な中間体として、及び/又は、非治療目的、例えばインピトロでの適用のために、同様に、本発明の範囲に包含される。 40

#### 【0012】

本願明細書において用いられる用語「生理学的に機能性を有する誘導体」は、例えば、哺乳動物、例えばヒトに投与した場合(直接又は間接的)に、式(I)の化合物、又は、それらの活性代謝物を形成できるエステルのような、本発明の式(I)の化合物のあらゆる製薬的に受容可能な誘導体を意味する。

#### 【0013】

生理学的に機能性を有する誘導体は、また、本発明の化合物のプロドラッグ（例えば、H. Okada等, Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61に記載されたような）をも包含する。こうしたプロドラッグは、生体内で、本発明の化合物へと代謝される。これらのプロドラッグはそれ自体、活性があってもなくてもいい。

【0014】

本発明の化合物は、また、異なった多形の形態、例えば無定形及び結晶性多形の形態で存在することができる。本発明の化合物の全ての多形の形態は、本発明の範囲に含まれ、そして、本発明の更なる態様である。

【0015】

以下の全ての「式(I)の化合物」なる記載は、上記の式(I)の化合物、並びに、その塩、溶媒和化合物、及び、ここで記載された生理的に機能性を有する誘導体を意味する。

【0016】

ここでの文脈において、アリール基は、フェニル、ナフチル、ビフェニル、テトラヒドロナフチル、アルファ-又はベータ-テトラロン、インダニル又はインダン-1-オニル基である。

【0017】

式(I)の化合物は、また、更なる活性成分と組み合わせて投与することもできる。

【0018】

所望の生物学的効果を達成するために必要な、式(I)の化合物の量は、一連の要素、例えば、選択された特定の化合物、使用の目的、投与の様式及び患者の臨床的症状に依存している。1日の用量は、一般に、体重1kg当たり、1日当たり0.3mg～100mg（典型的には、3mg～50mg）であり、例えば3～10mg/kg/dayである。静脈内注射の用量は、例えば、0.3mgから1.0mg/kgへの範囲とすることができます、そして、輸液では、体重1kg当たり、1分当たり10ng～100ngの投与が有利にできる。これらの目的のための適切な輸液溶液は、例えば、1ml当たり0.1ng～10mg、典型的には1ng～10mgを含んでいる。個別の容量は、例えば、1mg～10gの活性成分を含んでいい。そのために注射用のアンプルは、1mg～100mgを含むことができ、そして経口投与ができる単一剤形の例えば、錠剤又はカプセル剤は、例えば、1.0mg～1000mg、典型的には10mg～600mgを含んでいても良い。式(I)の化合物は、上記の症状の治療のために、該化合物それ自体で使用できるが、受容可能な担体と一緒にした医薬組成物の形態が好ましい。この担体は、当然、組成物中の他の構成成分と適合可能であり、及び、患者の健康に対して障害を与えないという意味で、受容可能なものでなければならない。この担体は、固体でも液体でも又はその両方であっても良く、好ましくは化合物と単一剤形（例えば錠剤）であって、活性成分を0.05質量%～95質量%を含むことができる。他の式(I)の化合物を含む、更なる製薬的な活性物質が、同様に存在しても良い。本発明の医薬組成物は、実質的に該成分と製薬的に受容可能な担体および/または賦形剤とを混合して成る、公知の製薬方法の1つにより製造することができる。

【0019】

最も適切な投与様式は、各々個別の場合に、治療される症状の性質及び重症度、並びに、各々の場合に用いられる式(I)の化合物のタイプに依存するが、本発明の医薬組成物は、経口、直腸、局所、経口（例えば、舌下）及び非経口（例えば、皮下、筋肉内、皮内、又は、静脈内）投与のために適當なものである。被覆製剤及び被覆遅延放出型製剤も、また、本発明の範囲に包含される。好ましいのは、酸-及び胃液-耐性製剤である。適切な胃液-耐性被覆には、酢酸フタル酸セルロース、酢酸フタル酸ポリビニル、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、並びに、メタクリル酸及びメタクリル酸メチルのアニオン性ポリマーが含まれる。

【0020】

経口投与用に適した医薬化合物は、各々、特定量の式(I)の化合物を含む分離された単位の形態（例えば、カプセル剤、カシェット剤、トローチ剤又は錠剤）；粉剤若しくは顆粒剤；水溶液若しくは非水性溶液中の溶液若しくは懸濁液；又は、水中油型若しくは油

10

20

30

40

50

中水型乳剤であって良い。これらの組成物は、既に述べたように、活性成分及び担体（1又はそれ以上の追加成分から成ることができる）を接触させる工程を含む、あらゆる製薬方法で製造できる。一般に、この組成物は、活性成分と液体及び／又は微細に破碎した固体担体とを、均一及び均質に混合し、次いで必要に応じて製品が成形されて、製造される。例えば、錠剤は、化合物の粉末又は顆粒を、場合によっては、1又はそれ以上の追加の成分と共に、圧縮又は成形し、製造することができる。圧縮製剤は、自由に流動する形態（例えば、粉末又は顆粒）の化合物を、場合によっては、結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、及び／又は、1（又はそれ以上）の界面活性剤／拡散剤と、適切な機器で混合して、錠剤化することによって、製造される。成形された錠剤は、適切な機器で、不活性液体希釈剤により湿潤化された微粉化化合物を成形することによって製造できる。

10

#### 【0021】

経口（舌下）投与のために適した医薬組成物には、式（I）の化合物と、矯味矯臭剤、慣用のショ糖、及びアラビアゴム又はトラガカンタを含有するトローチ剤、並びに、ゼラチン及びグリセロール又はショ糖及びアラビアゴム中に化合物を含有するパステル剤が包含される。

#### 【0022】

非経口投与のために適した医薬組成物には、好ましくは式（I）の化合物の無菌的水性調剤であって、好ましくは意図された患者の血液と等張であるものを包含する。それらの調剤は好ましくは静脈内に投与されるが、注射として皮下、筋肉内又は皮内に投与することもできる。これらの調剤は、好ましくは該化合物を水と混合し、そして、無菌で血液と等張なものとして得られた溶液を調整することにより、製造できる。本発明の注射できる組成物は、一般に、0.1質量%～5質量%の活性化合物を含んでいる。

20

#### 【0023】

直腸内投与のために適した医薬組成物は、好ましくは単一用量の坐剤の形態である。それらは、式（I）の化合物と1又はそれ以上の慣用の固形担体、例えばカカオバターとを混合し、得られた混合物を成形することで製造できる。

#### 【0024】

皮膚での局所使用のために適した医薬組成物は、好ましくは、軟膏、クリーム、ローション、ペースト、スプレー、エアロゾル又は油の形状である。有用な担体は、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコール及び2又はそれ以上のこれらの物質の組み合わせを含む。活性成分は、一般に、組成物当たり0.1質量%～15質量%の濃度、好ましくは0.5質量%～2質量%の濃度で存在している。

30

#### 【0025】

経皮的な投与もまた、可能である。経皮投与のために適した医薬組成物は、患者の表皮との長時間の密着に適した单一プラスター剤の形態であっていい。こうしたプラスター剤は、有利には、接着剤中に溶解および／または分散された、又は、ポリマー中に分散された、場合によっては緩衝化された、水溶液中に活性成分を含有している。適切な活性成分の濃度は、約1%～35%であり、好ましくは、約3%～15%である。活性成分を放出する特別の方法は、例えば、Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986)に記載されたような、電気的輸送法（electrotransport）又はイオントホレシス（iontophoresis）である。

40

#### 【0026】

組み合わせ製品のためのさらに有用な活性成分は、次の通りである：

Rote Liste 2001、第12章、において述べられた全ての抗糖尿病薬。それらは、本発明の式（I）の化合物と、特に作用を相乗的に増大するための、組み合わせをすることができる。活性成分の組合せ剤は、患者に活性成分を別々に投与するか、又は、複数の活性成分が1個の医薬製剤中に存在している組合せ剤の形態のいずれかで投与することができる。以下にリストした活性成分のほとんどは、米国一般名（USAN）の薬局方（USP）辞典、及び、International Drug Name、米国薬局方、Rockville 2001に開示されている。

#### 【0027】

50

抗糖尿病薬には、インスリン及びインスリン誘導体、例えば、ランタス<sup>(R)</sup> (Lantus<sup>(R)</sup>) (www.lantus.comを参照)、又はHMR 1964、速効性のインスリン(米国特許第6,221,633号を参照)、GLP-1誘導体(例えばNovo Nordisk A/SのWO 98/08871において開示されたもの)、及び、経口的に活性の血糖降下作用を有する活性成分が含まれる。

## 【0028】

経口的に活性な、血糖降下作用を有する活性成分には、好ましくはスルホニル尿素、ビグアニジン、メグリチニド、オキサジアゾリジンジオン、チアゾリジンジオン、グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤、GLP-1作動剤、カリウムチャネルオーブナ(例えばNovo Nordisk A/SのWO 97/26265及びWO 99/03861において開示されるもの)、インスリン増感剤、糖新生および/またはグリコーゲン分解の促進に関与している肝酵素の阻害剤、グルコース取込みの調節剤、抗高脂血症性活性成分及び抗脂血症性活性成分のような脂質代謝を変更する化合物、食品摂取を減らす化合物、PPAR及びPXR作動剤、及び、細胞のATPに依存したカリウムチャネルに作用する活性成分が挙げられる。10

## 【0029】

本発明の一実施態様において、式(I)の化合物は、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、例えば、シンバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、ロスバスタチンと組み合わせて投与される。

## 【0030】

本発明の一実施態様において、式(I)の化合物は、コレステロール吸収阻害剤、例えば、エゼチミベ、チクエシド、パマクエシドと組み合わせて投与される。20

## 【0031】

本発明の一実施態様において、式(I)の化合物は、PPAR作動剤、例えば、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、JTT-501、GI 262570と組み合わせて投与される。

## 【0032】

本発明の一実施態様において、式(I)の化合物は、PPAR作動剤、例えば、GW 9578、GW 7647と組み合わせて投与される。

## 【0033】

本発明の一実施態様において、式(I)の化合物は、混合型PPAR / 作動剤、例えば、GW 1536、AVE8042、AVE8134、AVE0847、又は、PCT/US11833、PCT/US11490、DE10142734.4に記載されたようなものと、組み合わせて投与される。30

## 【0034】

本発明の一実施態様において、式(I)の化合物は、フィブレート、例えば、フェノフィブレート、クロフィブレート、ベザフィブレートと組み合わせて投与される。

## 【0035】

本発明の一実施態様において、式(I)の化合物は、MTP阻害剤、例えば、イムプリタピド、BMS-201038、R-103757と組み合わせて投与される。

## 【0036】

本発明の一実施態様において、式(I)の化合物は、胆汁酸吸収阻害剤(例えば、米国特許第6,245,744号又は米国特許第6,221,897号を参照)、例えば、HMR1741と組み合わせて投与される。

## 【0037】

本発明の一実施態様において、式(I)の化合物は、CETP阻害剤、例えばJTT-705と組み合わせて投与される。

## 【0038】

本発明の一実施態様において、式(I)の化合物は、ポリメリック胆汁酸吸着剤、例えば、コレステラミン、コレセベラムと組み合わせて投与される。

## 【0039】

本発明の一実施態様において、式(I)の化合物は、LDL受容体インデューサ(米国特許第6,342,512号を参照)、例えばHMR1171、HMR1586と、組み合わせて投与される。

## 【0040】

10

20

30

40

50

本発明の一実施態様において、式(Ⅰ)の化合物は、ACAT阻害剤、例えば、アバシミベと組み合わせて投与される。

【0041】

本発明の一実施態様において、式(Ⅰ)の化合物は、抗酸化剤、例えば、OPC-14117と組み合わせて投与される。

【0042】

本発明の一実施態様において、式(Ⅰ)の化合物は、リポプロテインリパーゼ阻害剤、例えばN0-1886と組み合わせて投与される。

【0043】

本発明の一実施態様において、式(Ⅰ)の化合物は、ATP-クエン酸リアーゼ阻害剤、例 10 えば、SB-204990と組み合わせて投与される。

【0044】

本発明の一実施態様において、式(Ⅰ)の化合物は、スクアレンシンテターゼ阻害剤、例えば、BMS-188494と組み合わせて投与される。

【0045】

本発明の一実施態様において、式(Ⅰ)の化合物は、リポプロtein(a)拮抗剤、例えば、CI-1027又はニコチン酸と組み合わせて投与される。

【0046】

本発明の一実施態様において、式(Ⅰ)の化合物は、リパーゼ阻害剤、例えば、オルリ 20 スタットと組み合わせて投与される。

【0047】

本発明の一実施態様において、式(Ⅰ)の化合物は、インスリンと組み合わせて投与される。

【0048】

本発明の一実施態様において、式(Ⅰ)の化合物は、スルホニル尿素、例えば、トルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、又は、グリメピリドと組み合わせて投与される。

【0049】

本発明の一実施態様において、式(Ⅰ)の化合物は、ビグアニド、例えば、メトホルミンと組み合わせて投与される。

【0050】

更に他の本発明の一実施態様において、式(Ⅰ)の化合物は、メグリチニド、例えば、レパグリニドと組み合わせて投与される。

【0051】

本発明の一実施態様において、式(Ⅰ)の化合物は、チアゾリジンジオン、例えば、トルグリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、又は、Dr. Reddy's Research FoundationのW0 97/41097に記載された化合物、特に、5-[[4-[(3,4-ジヒドロ-3-メチル-4-オキソ-2-キナゾリニルメトキシ]-フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオンと組み合わせて投与される。

【0052】

本発明の一実施態様において、式(Ⅰ)の化合物は、-グルコシダーゼ阻害剤、例えば、ミグリトール又はアカルボースと組み合わせて投与される。

【0053】

本発明の一実施態様において、式(Ⅰ)の化合物は、細胞のATP依存性カリウムチャネルに作用する活性成分、例えば、トルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、グリメピリド又はレパグリニドと組み合わせて投与される。

【0054】

本発明の一実施態様において、式(Ⅰ)の化合物は、上記の化合物の2つ以上と組み合わせて投与され、例えば、スルホニル尿素及びメトホルミン、スルホニル尿素及びアカルボース、レパグリニド及びメトホルミン、インスリン及びスルホニル尿素、インスリン及

10

20

30

40

50

びメトホルミン、インスリン及びトログリタゾン、インスリン及びロバスタチン等の組合せが挙げられる。

#### 【0055】

更なる実施態様では、式(Ⅰ)の化合物は、CART調節剤 ("Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A等; Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558を参照)、NPY拮抗剤、例えば、ナフタレン1-スルホン酸[4-[(4-アミノキナゾリン-2-イルアミノ)-メチル]シクロヘキシリメチル]アミド塩酸塩(CGP 71683A)、MC4作動剤(例えば、1-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸[2-(3a-ベンジル-2-メチル-3-オキソ-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-1-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-エチル]アミド;(WO 01/91752)、オレキシン拮抗剤(例えば、1-(2-メチルベンゾオキサゾール-6-イル)-3-[1,5]ナフチリジン-4-イル尿素; 塩酸塩(SB-334867-A)、H3作動剤(3-シクロヘキシリ-1-(4,4-ジメチル-1,4,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)プロパン-1-オン・シュウ酸塩(WO 00/63208); TNF作動剤、CRF拮抗剤(例えば、[2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-1,3,9-トリアザフルオレン-4-イル]ジプロピルアミン(WO 00/66585)、CRF BP拮抗剤(例えばウロコルチン)、ウロコルチン作動剤、3作動剤(例えば1-(4-クロロ-3-メタンスルホニルメチルフェニル)-2-[2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-オキシ)エチルアミノ]エタノール塩酸塩(WO 01/83451)、MSH(メラニン細胞刺激ホルモン)作動剤、CCK-A作動剤(例えば、{2-[4-(4-クロロ-2,5-ジメトキシフェニル)-5-(2-シクロヘキシリエチル)チアゾール-2-イルカルボニル]-5,7-ジメチルインドール-1-イル}酢酸・トリフルオロ酢酸塩(WO 99/15525)、セロトニン再取込阻害剤(例えばデキシフェンフルラミン)、混合型セロトニン作動性及びノルアドレナリン作動性化合物(例えば、WO 00/71549)、5HT作動剤、例えば1-(3-エチルベンゾフラン-7-イル)ピペラジン・シュウ酸塩(WO 01/09111)、ポンベシン作動剤、ガラニン拮抗剤、成長ホルモン(例えば、ヒト成長ホルモン)、成長ホルモン放出化合物(6-ベンジルオキシ-1-(2-ジイソプロピルアミノエチルカルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸・tert-ブチルエステル(WO 01/85695)、TRH作動剤(例えば、EP 0 462 884を参照)、脱共役プロテイン2若しくは3調節剤、レプチン作動剤(例えば、Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Gracia, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881を参照)、DA作動剤(プロモクリプチン、ドブレキシン)、リパーゼ/アミラーゼ阻害剤(例えば、WO 00/40569)、PPAR調節剤(例えば、WO 00/78312)、RXR調節剤又はTR-作動剤、と組み合わせて投与される。 10 20 30 40 50

#### 【0056】

本発明の一実施態様において、他の活性成分はレプチンである; 例えば、"Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622を参照されたい。

#### 【0057】

一実施態様において、他の活性成分はデキサムファタミン又はアンフェタミンである。 40

#### 【0058】

一実施態様において、他の活性成分はフェンフルラミン又はデキシフェンフルラミンである。

#### 【0059】

一実施態様において、他の活性成分はシブトラミンである。

#### 【0060】

一実施態様において、他の活性成分はオルリストットである。

#### 【0061】

一実施態様において、他の活性成分はマジンドール又はフェンテルミンである。

#### 【0062】

一実施態様において、式(Ⅰ)の化合物は、食物纖維物質、好ましくは不溶性食物纖維物質(例えば、イナゴマメ(Carob)/カロマックス<sup>(R)</sup>(Caromax)(Zunft H J等、Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY(2001 September-October), 18(5), 230-6)と組み合わせて投与される。カロマックス<sup>(R)</sup>は、Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Mainから供給されるイナゴマメ含有製品である。カロマックス<sup>(R)</sup>との組み合わせは、一つの調剤、又は、式(Ⅰ)の化合物及びカロマックス<sup>(R)</sup>との別々の投与が可能である。カロマックス<sup>(R)</sup>はまた、食品の形状で、例えば、ベーカリ製品又はムースリバーとして投与することもできる。

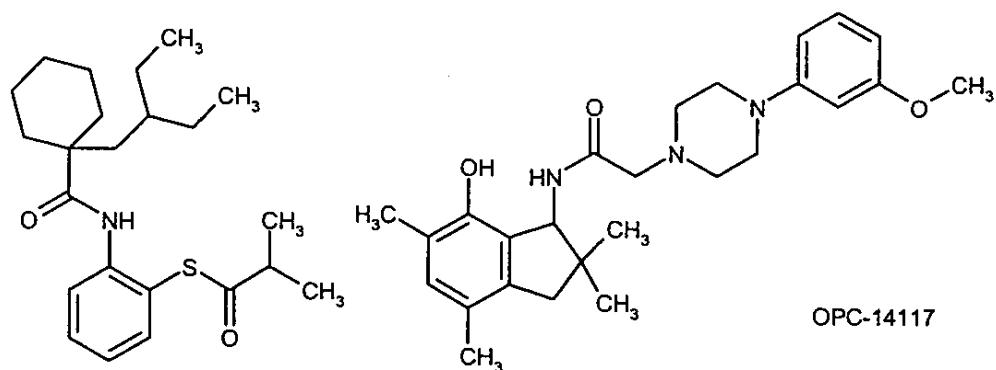
## 【0063】

10

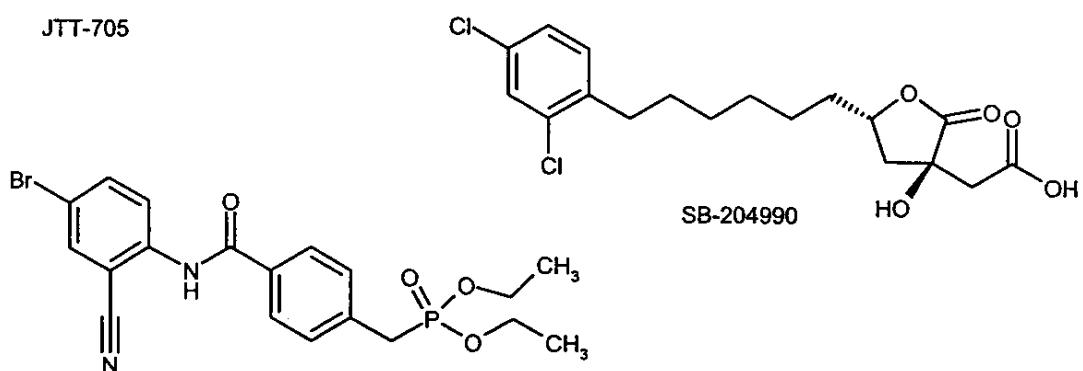
本発明の化合物と、1又はそれ以上の上記の化合物、及び、場合によっては、1又はそれ以上の薬理学的に活性な物質との、いかなる適切な組み合わせも、本発明の保護の範囲に包含されるとみなされる。

## 【0064】

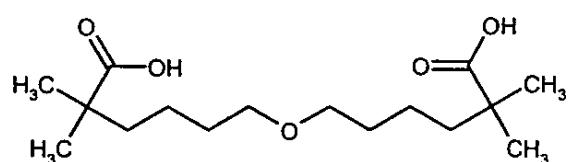
【化2】



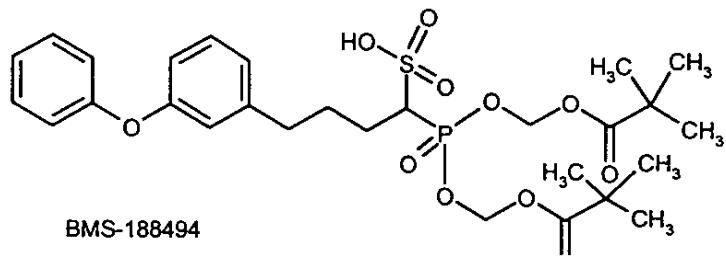
JTT-705



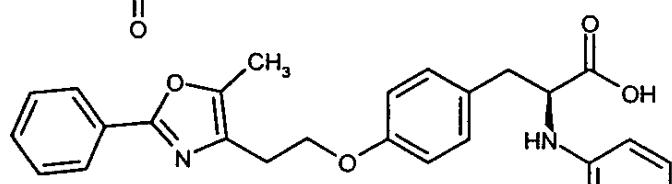
NO-1886



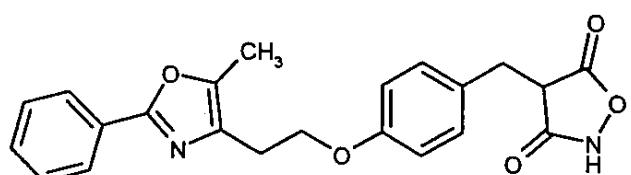
CI-1027



BMS-188494



GI 262570



JTT-501

10

20

30

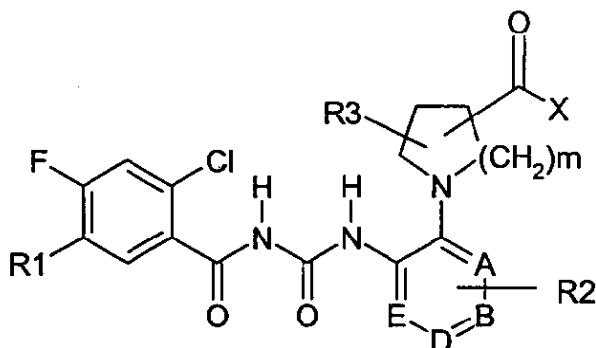
40

50

【0065】

以下に再引用された実施例は、本発明を説明するが、それを限定するものではない。

【表1】



10

実施例	R1	R2	R3	A	B	D	E	-(C=O)-X	m	融点
1	H	H	H	N	CH	CH	CH	4-COOH	2	220.2
2	F	H	H	N	CH	CH	CH	4-COOH	2	229.5
3	F	H	H	N	CH	CH	CH	4-COOMe	2	195.9
4	F	H	H	N	CH	CH	CH	4-CONH2	2	215.9
5	F	H	H	N	CH	CH	CH	4-CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	2	202.8
6	F	H	4-Ph	N	CH	CH	CH	4-COOH	2	250.9

20

## 【0066】

化合物の効果は以下のように試験された：

グリコーゲンホスホリラーゼaの活性試験

活性型グリコーゲンホスホリラーゼ(GPa)の活性に対する化合物の効果は、グルコース1-リン酸からグリコーゲンの合成を無機リン酸の放出を測定することによってモニターすることで、逆方向で測定された。全ての反応は、96穴ミクロタイプレート(ハーフエリアプレート、Costar番号3696)で、二回ずつ実施され、反応生成物の形成の結果による吸光度の変化を、下記のMultiskan Ascent Elisa Reader(Lab Systems, フィンランド)で指定された波長で測定した。逆方向へのGPa酵素活性を測定するために、グルコース1-リン酸からグリコーゲンへの変換、及び、無機リン酸を、Engers等の一般法(Engers H D, Shechosky S, Madsen N B, Can J Biochem 1970 July; 48(7): 746-754)により、以下の修正を行って測定した：ヒトグリコーゲンホスホリラーゼa(例えば、0.76mgタンパク質/mlを含む(Aventis Pharma Deutschland GmbH))を、緩衝液E(25mMの-グリセロリン酸(pH 7.0)、1mMのEDTA、及び、1mMのジチオトレイトル)に溶解し、緩衝液T(50mMのヘペス、pH 7.0、100mMのKCl、2.5mMのEDTA、2.5mMのMgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O)で、10μgタンパク質/mlの濃度になるように希釈し、そして、5mg/mlのグリコーゲンを加えた。試験物質は、DMSO中の10mM溶液として調製され、緩衝液Tで、50μMまで希釈された。この溶液の10μlに、緩衝液T中の37.5mMグルコース及び5mg/mlグリコーゲンを10μl、並びに、また、ヒトグリコーゲンホスホリラーゼa溶液(10μgタンパク質/ml)を10μl及び2.5mMグルコース1-リン酸の20μlをくわえた。試験物質が存在しない場合のグリコーゲンホスホリラーゼaの活性の基礎値は、緩衝液T(0.1% DMSO)を10μl加えて測定した。混合液は、室温で40分間インキュベートし、放出された無機リン酸を、Drueckes等の一般法(Drueckes P, Schinzel R, Palm D, Anal Biochem 1995 September 1; 230(1): 173-177)に、下記の修正を加えて測定した：7.3mMのモリブデン酸アンモニウム、10.9mMの酢酸亜鉛、3.6%のアスコルビン酸、0.9%のSDSの停止溶液50μlを、酵素

30

40

50

混合液の50μlに加えた。45℃で60分間インキュベートした後、820nmで吸光度を測定した。バックグラウンドの吸光度を測定するためには、別の反応で、グルコース1-リン酸を加えた直後に、停止溶液を加えた。

### 【0067】

インピトロでの試験物質による各々のグリコーゲンホスホリラーゼaの阻害を測定するために、この試験は10μMの試験物質の濃度で行われた。

〔表2〕

表2：生物学的活性

実施例	IC-50 ( μM )
-----	--------------

1 0.04

2 0.01

4 0.16

5 3.65

10

### 【0068】

この表から、式(I)の化合物がグリコーゲンホスホリラーゼaを阻害し、したがって、血糖濃度を減少させるために非常に適していることが理解できる。

### 【0069】

以下に、いくつかの実施例の製造が詳細に記載されており、そして残りの式(I)の化合物は、同様な方法で得ることができた。

### 【0070】

実験部分：

実施例1：

a) 3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸  
2-クロロ-3-ニトロピリジン634mg、ピペリジンカルボン酸620mg、カリ(potash)820mg及びNMP3mlから成る混合液を80℃で2時間攪拌した。冷却後、水を30ml加え、そして、粗生成物を酢酸エチルの30mlで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。

収量：850mg

融点：油状(粗生成物)

同様の方法で、以下のものを製造した：

30

3'-ニトロ-4-フェニル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸(融点：油状)、

3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸メチル(融点：油状)。

### 【0071】

b) 3'-アミノ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸

3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸850mgを酢酸エチル40mlに溶解した溶液を、塩化スズ(II)2.3gと混合し、室温で3時間攪拌した。混合液を次に水50mlで抽出し、水相をリン酸二水素ナトリウムでpH=6に調整し、そして生成物を酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥後、減圧下で濃縮した。

40

収量：480mg

融点：樹脂状

同様の方法で、以下のものを製造した：

3'-アミノ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸メチル(融点：樹脂状)、

3'-アミノ-4-フェニル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸(融点：201.4℃)

### 【0072】

c) 3'-(3-(2-クロロ-4-フルオロベンゾイル)ウレイド)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸

50

アセトニトリル中の2-クロロ-4-フルオロベンゾイルイソシアニ酸の等モル溶液を攪拌しながら、アセトニトリル5ml中の3'-アミノ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸100mgの溶液に、滴下して加えた。混合液を室温で6時間攪拌後、沈殿物を吸引濾過し、室温で減圧下乾燥した。

収量：105mg、融点：220.2

【0073】

実施例2：

3'-(3-(2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゾイル)ウレイド)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸

【0074】

実施例3：

3'-(3-(2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゾイル)ウレイド)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸メチル

【0075】

実施例4：

3'-(3-(2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゾイル)ウレイド)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボキシアミド

3'-(3-(2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゾイル)ウレイド)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸50mg、DMF0.5ml、塩化アンモニウム6.1mg、Huenig's塩基40μl及びTotu37.3mgから成る混合液を、室温で2時間攪拌した。その後、水5mlで希釈し、混合液を簡単に攪拌した。沈殿物を吸引濾過し、室温で減圧下乾燥した。

収量：43mg、融点：215.9

【0076】

実施例5：

N-(2-ヒドロキシエチル)-3'-(3-(2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゾイル)ウレイド)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボキシアミド(A003105307)は、実施例4と同様の方法で、ただし塩化アンモニウムを2-アミノエタノールで置き換えて、調製した。融点：202.8。

【0077】

実施例6：

3'-(3-(2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゾイル)ウレイド)-4-フェニル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸

10

30

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP2004/001735
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D401/04 A61K31/444		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 03/084922 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 16 October 2003 (2003-10-16) siehe defintionen von R12/R13, und Beispiel 89 --	1-14
P, A	WO 2004/007437 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 22 January 2004 (2004-01-22) the whole document --	1-14
A	WO 02/096864 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 5 December 2002 (2002-12-05) siehe defintionen von R3-R6 und A --	1-14
P, X	WO 2004/007455 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 22 January 2004 (2004-01-22) siehe Seite 5/6, Formula Ia --	1-14 --
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the International filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the international search report	
5 May 2004	11/05/2004	
Name and mailing address of the ISA	Authorized officer	
European Patent Office, P.B. 5818 Patenlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Scruton-Evans, I	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International Application No  
PCT/EP2004/001735

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 December 2001 (2001-12-13) the whole document -----	1-14

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP2004/001735

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 03084922	A	16-10-2003	DE WO US	10215907 A1 03084922 A1 2004077716 A1	06-11-2003 16-10-2003 22-04-2004
WO 2004007437	A	22-01-2004	WO	2004007437 A1	22-01-2004
WO 02096864	A	05-12-2002	DE DE CA CZ EE WO EP NZ US	10125567 A1 10207369 A1 2448023 A1 20033200 A3 200300581 A 02096864 A1 1404650 A1 529697 A 2003176497 A1	05-12-2002 04-09-2003 05-12-2002 18-02-2004 16-02-2004 05-12-2002 07-04-2004 19-12-2003 18-09-2003
WO 2004007455	A	22-01-2004	DE WO	10231627 A1 2004007455 A1	05-02-2004 22-01-2004
WO 0194300	A	13-12-2001	DE AU BR CA CN CZ EE WO EP HU JP NO SK US ZA	10116768 A1 6231801 A 0111457 A 2411082 A1 1434796 T 20024003 A3 200200634 A 0194300 A1 1294682 A1 0301749 A2 2003535843 T 20025879 A 17252002 A3 2002151586 A1 200209759 A	10-10-2002 17-12-2001 24-06-2003 05-12-2002 06-08-2003 12-03-2003 15-04-2004 13-12-2001 26-03-2003 29-09-2003 02-12-2003 29-01-2003 02-05-2003 17-10-2002 30-06-2003

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/001735

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07D401/04 A61K31/444

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfliste (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)  
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfliste gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	WO 03/084922 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 16. Oktober 2003 (2003-10-16) siehe defintionen von R12/R13, und Beispiel 89 -----	1-14
P,A	WO 2004/007437 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 22. Januar 2004 (2004-01-22) das ganze Dokument -----	1-14
A	WO 02/096864 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 5. Dezember 2002 (2002-12-05) siehe defintionen von R3-R6 und A -----	1-14
P,X	WO 2004/007455 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 22. Januar 2004 (2004-01-22) siehe Seite 5/6, Formula Ia ----- -/-	1-14

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die gezeigt ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalem Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalem Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erindischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erindischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
5. Mai 2004	11/05/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5616 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Scruton-Evans, I

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/001735

**C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 01/94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. Dezember 2001 (2001-12-13) das ganze Dokument -----	1-14

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu veröffentlichten Dokumenten, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/001735

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 03084922	A	16-10-2003	DE WO US	10215907 A1 03084922 A1 2004077716 A1		06-11-2003 16-10-2003 22-04-2004
WO 2004007437	A	22-01-2004	WO	2004007437 A1		22-01-2004
WO 02096864	A	05-12-2002	DE DE CA CZ EE WO EP NZ US	10125567 A1 10207369 A1 2448023 A1 20033200 A3 200300581 A 02096864 A1 1404650 A1 529697 A 2003176497 A1		05-12-2002 04-09-2003 05-12-2002 18-02-2004 16-02-2004 05-12-2002 07-04-2004 19-12-2003 18-09-2003
WO 2004007455	A	22-01-2004	DE WO	10231627 A1 2004007455 A1		05-02-2004 22-01-2004
WO 0194300	A	13-12-2001	DE AU BR CA CN CZ EE WO EP HU JP NO SK US ZA	10116768 A1 6231801 A 0111457 A 2411082 A1 1434796 T 20024003 A3 200200634 A 0194300 A1 1294682 A1 0301749 A2 2003535843 T 20025879 A 17252002 A3 2002151586 A1 200209759 A		10-10-2002 17-12-2001 24-06-2003 05-12-2002 06-08-2003 12-03-2003 15-04-2004 13-12-2001 26-03-2003 29-09-2003 02-12-2003 29-01-2003 02-05-2003 17-10-2002 30-06-2003

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	1 0 1
<b>A 6 1 P 5/50 (2006.01)</b>	A 6 1 P 5/50	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 カール・シェーナフィンガー

ドイツ連邦共和国 6 3 7 5 5 アルツェナウ・ホルンダーヴェーク 8

(72)発明者 ディーター・カーデライト

ドイツ連邦共和国 6 5 7 7 9 ケルクハイム・ヨハンシュトラウス・シュトラーセ 1 8 a

(72)発明者 エリーザベト・デフォサ

ドイツ連邦共和国 6 5 5 1 0 イートシュタイン・シャイトグラーベン 1 0

(72)発明者 アンドレアス・ヘルリング

ドイツ連邦共和国 6 5 5 2 0 バートカムベルク・アム・ヴァルバーシュテュック 5

(72)発明者 トマス・クラブンデ

ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 9 フランクフルト・リヒャルト・ビリンガー・ヴェーク 1 1

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB02 CC12 DD10 EE01

4C084 AA19 NA14 ZA45 ZC03 ZC20 ZC33 ZC35

4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZC03

ZC20 ZC33 ZC35